

## 2019 年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》 解读

陈露璐 陈有信

中国医学科学院眼底病重点实验室 北京协和医学院 北京协和医院眼科, 北京 100730

通信作者: 陈有信, Email: Chenyouxinpumch@163.com

**【摘要】** 视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是继糖尿病视网膜病变后常见的眼底血管性疾病。2011 年发表的《视网膜静脉阻塞管理专家共识》对 RVO 的诊疗进行了全面的阐述。2019 年 8 月, 欧洲视网膜专家协会 (European Society of Retina Specialists, EURETINA) 则在 2011 年专家共识基础上更新了 RVO 诊疗指南, 总结了大型临床试验结果, 采纳更强证据等级的数据资料对 RVO 的诊疗进行了规范。2019 年指南形式上采用了“基本原理-证据-推荐”的结构, 对 RVO 进行全面总结。本文对该指南内容进行解读。

**【关键词】** 视网膜静脉阻塞; 诊断与治疗; 指南解读

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.012

### Interpretation of the 2019 Guidelines for the Management of retinal vein occlusion by the EURETINA

Chen Lulu, Chen Youxin

Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Youxin, Email: Chenyouxinpumch@163.com

**【Abstract】** Retinal vein occlusion (RVO) is the second common retinal vascular disease after diabetic retinopathy. *The Management of Retinal Vein Occlusion-Consensus Document* published in 2011 gave a comprehensive explanation of RVO diagnosis and treatment. While the European Society of Retina Specialists (EURETINA) updated the guideline for the management of RVO based on the 2011 consensus in August 2019. The current guideline summarized the latest clinical studies, and standardized the diagnosis and treatment of RVO based on stronger evidence-level data. The 2019 guidelines used the Rationale-Evidence-Recommendation structure to provide a comprehensive summary of RVO.

**【Key words】** Retinal vein occlusion; Diagnosis and treatment; Guideline interpret

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.012

2019 年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》(简称指南)强调在诊断视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 时应考虑鉴别诊断、是否存在黄斑水肿以及视网膜缺血程度<sup>[1-2]</sup>。该指南强调诊断 RVO 时还须结合患者临床表现和可能存在的循环系统异常进行鉴别, 同时须判断患者是否存在 RVO 引起的黄斑水肿。目前, 光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 是明确患者是否存在黄斑水肿的有效方法。既往评估中央视网膜静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 缺血程度的金标准是荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA), 但由于 CRVO 起病时往往有大量视网膜出血, 对于评估造成一定困难, 因此也可通过患者的临床表

现、功能评价来评估其缺血程度。近年来, 光相干断层血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 和超广角荧光素眼底血管造影 (ultra-widefield fluorescein angiography, UWF-FA) 逐渐用于眼底疾病诊治的临床实践中, 可无创评估眼底缺血的程度, 而 UWF-FA 则可以观察到更为广泛的视网膜情况, 这 2 项检查在 RVO 病情评估中各有优势, 缺血指数可能也是有用的指标。指南推荐一旦确诊 RVO, 应进行全面查体和详细的病史询问, 注意鉴别诊断、黄斑水肿是否存在、缺血程度, 如果视网膜出血太多则可在治疗后且积血吸收再通过 FFA 进行评估。对于缺血和新生血管并发症的随访应该尤其注意患者视力、虹膜和眼底情况的随访。

## 1 OCT 和 OCTA 特征

2019 版指南重点介绍了 RVO 患眼的 OCT 及 OCTA 特征,足见这些检查在 RVO 诊断和随访中的重要性。OCT 可清晰地显示视网膜各层结构的异常, OCTA 可无创地显示视网膜各层血管密度的改变及中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)区域的变化,显示侧枝循环的形成以及缺血区面积。基于 OCT 的研究发现,RVO 引起一些视网膜形态学的改变,中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)、视力、高反射物质(hyperreflective foci, HRF)、内层视网膜结构紊乱(disorganization of the inner retinal layers, DRIL)、旁中心急性中层视网膜病变(paracentral acute middle maculopathy, PAMM)、显著的中界膜(prominent middle limiting membrane, p-MLM)可以作为预后判断指标的证据。RVO 患眼 OCTA 表现为视网膜各层血流密度下降。此外,相较于传统检查, OCTA 还可以显示视网膜内部的异常血管。指南强调 OCT 对于 RVO 继发黄斑水肿的诊断、长期视网膜微血管变化的监控具有重要意义,推荐定期进行 OCT 检查。条件允许时除常规 OCT 检查之外可补充行 OCTA 检查,也推荐在基线检查时除了 FFA 外增加 OCTA 检查。可根据患者视力和 CRT 决定是否继续治疗。

## 2 治疗策略

### 2.1 全视网膜激光光凝

RVO 继发新生血管性并发症的标准方案是激光光凝治疗。中央静脉阻塞研究(central vein occlusion study, CVOS)给出了支持证据,表明 CRVO 只有在出现了虹膜新生血管的情况下才推荐进行全视网膜激光光凝(panretinal laser photocoagulation, PRP),存在广泛无灌注区的患者须每周或隔周随访<sup>[3]</sup>。无条件接受随访的患者,应早期进行预防性 PRP(CRVO 起病 90 d 内),可有效预防缺血型 CRVO 虹膜新生血管的发生。PRP 光凝区应从血管弓外尽可能向前延伸,激光斑为 500  $\mu\text{m}$ ,击射 1 500~2 500 个光斑。屈光间质混浊无法进行眼底激光光凝者可行经巩膜周边视网膜冷凝。视网膜分支静脉阻塞 occlusion, (branch retinal vein BRVO)患者激光光凝应限制在受累视网膜区域。

分支静脉阻塞研究(branch vein occlusion study, BVOS)表明,BRVO 继发黄斑水肿者经局部激光光凝治疗后视力可明显提高,在抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)疗法出现前视网膜激光光凝曾是 BRVO 继发黄斑水肿的标准化

治疗方案<sup>[4]</sup>。随着抗 VEGF 药物在视网膜疾病中的应用,目前证实抗 VEGF 治疗 RVO 黄斑水肿的效果优于局部激光光凝治疗。

指南指出 PRP 是治疗 RVO 新生血管性并发症的标准化治疗方案,并发症主要包括 BRVO 或 CRVO 引起的视网膜或视盘新生血管,以及虹膜新生血管。如果患者存在严重的视网膜缺血并能密切随诊,可以延迟至发现新生血管再进行激光治疗,否则应考虑行预防性激光光凝。由于抗 VEGF 药物的疗效较好,局部激光光凝目前作为 BRVO 继发黄斑水肿的二线治疗方案。

### 2.2 抗 VEGF 药物应用

2019 年指南重点而详细地介绍了目前广泛应用的几种抗 VEGF 药物对 RVO 的治疗情况,足见抗 VEGF 疗法在 RVO 治疗中的地位。抗 VEGF 治疗 RVO 继发黄斑水肿的理论基础是患者视网膜内 VEGF mRNA 转录水平和眼内 VEGF 水平较正常对照显著升高。VEGF 增加紧密连接蛋白的磷酸化,致血管通透性增加,造成血管渗漏和黄斑水肿<sup>[5]</sup>。抗 VEGF 药物是这类疾病的标准化治疗方案。目前,欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局批准了 2 个治疗 RVO 黄斑水肿的药物,即雷珠单抗(Lucentis; Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA)和阿柏西普(Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY, USA, and Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany)。贝伐单抗(Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA/Roche, Basel, Switzerland)目前仍为 RVO 黄斑水肿的超适应症用药。

**2.2.1 雷珠单抗** 2019 年的指南延续 2011 年共识内容,对 CRUISE<sup>[6]</sup>和 BRAVO<sup>[7]</sup>研究进行总结,并对 HORIZON<sup>[8]</sup>、RETAIN<sup>[9]</sup>、RELATE<sup>[10]</sup>、MARVEL<sup>[11-12]</sup>、SHORE<sup>[13]</sup>、CRYSTAL<sup>[14]</sup>和 BRIGHTER<sup>[15]</sup>等临床研究进行详细解读。

研究发现,雷珠单抗治疗 RVO 继发黄斑水肿是安全有效,个体化的治疗方案能有效促进 BRVO 和 CRVO 视网膜解剖和功能恢复,BRVO 患者视力预后更佳,早期及时进行玻璃体腔注药对患者预后非常重要。指南指出在首次注药后每个月都应注药,直至患者获得稳定视力。每月 1 次随访应持续至少 1 年,之后应随访至患者视网膜功能和解剖学稳定,这有利于降低患者的治疗负担,获得较为稳定的视功能。RETAIN 研究中晚期复发病例的观察结果也证明了长期随访的重要性,尤其是对于 CRVO 患者。个体化治疗在 RVO 的疾病控制中至关重要。

**2.2.2 阿柏西普** 阿柏西普于 2014 年和 2015 年分别被 FDA 和 EMA 批准用于治疗 BRVO 继发黄斑水肿,2019 年指南新增加了阿柏西普治疗 RVO 的相关内容,并强调了早期治疗对患者预后的重要性。早期每月进行玻璃体腔注药可使多数患眼,视力提高并维持稳定。COPERNICUS 和 GALILEO 研究证明 PRN 法治疗 CRVO 后 1 年患者仍然能获得稳定的疗效<sup>[16]</sup>。VIBRANT 研究证明从治疗开始的每月 1 次注药改为 2 个月 1 次注药后,BRVO 患者的视力改善可以维持,并减轻患者负担<sup>[17]</sup>。CENTERA 研究正在进行中,其主要目的是评价 T&E 疗法对 CRVO 的疗效。无论哪种疗法,控制黄斑水肿都需要长期的密切随访,尤其是对 CRVO 患者。阿柏西普能有效缩小视网膜无灌注区面积,降低眼后节和眼前节新生血管性并发症的发生风险。

**2.2.3 贝伐单抗** 临床研究证明贝伐单抗治疗 RVO 黄斑水肿是有效的,SCORE2 证明其效果不劣于雷珠单抗。SCORE2 研究分析发现黄斑水肿持续时间短、年轻人及基线 BCVA 低者视力预后更好,与使用的药物类型无关,支持应注重个体化治疗的原则,基于患者的基线特征和治疗反应来选择治疗方案<sup>[18]</sup>。

### 2.3 糖皮质激素

目前,RVO 治疗常用的糖皮质激素制剂包括曲安奈德(超适应证用药)和 Ozurdex,后者 2009 年被 FDA 批准用于治疗 RVO 继发黄斑水肿。

基于目前的证据,糖皮质激素仍然是治疗 RVO 黄斑水肿的重要方案,但多作为二线用药。抗 VEGF 治疗效果不佳(已接受 3~6 次注药)的患者可考虑糖皮质激素治疗。近期发生了重大心血管事件的患者可将糖皮质激素作为一线治疗方案,因为这类患者不适宜接受抗 VEGF 药物作为一线治疗方案。

治疗初始 6 个月内不愿每月接受玻璃体注药或随访的患者也可将糖皮质激素作为一线治疗方案,接受 Ozurdex 注药的患者每 2~8 周应测定眼压。首次注药后每 2 周测眼压 1 次。

接受 Ozurdex 治疗后 3 个月应进行视力、OCT 检查,黄斑水肿未消退或者视力仍下降,也应再次检查。再次注药一般在首次注药后 3~4 个月,平均每年注药 2~3 次。人工晶状体眼倾向于选择糖皮质激素治疗。应向患者告知发生白内障的风险较高,可能需行白内障手术。研究发现,Ozurdex 疗效可维持 4 个月。PRN 方案重复治疗间隔在 6 个月以内。

### 2.4 手术治疗

2019 年指南主要介绍了玻璃体切割术、视神经放射状切开术和血管鞘膜切开术的方法。

**2.4.1 玻璃体切割术** 目前,是否行玻璃体切除联合或不联合剥膜来治疗 CRVO 继发黄斑水肿证据仍不够充分,仍待开展大规模临床试验比较其与金标准——玻璃体腔抗 VEGF 注药的效果。这样的临床研究具有重要意义,因为玻璃体切割术会增加玻璃体腔内这些药物的清除速度,缩短药物作用时间,降低再次玻璃体腔内注药的效果<sup>[19]</sup>。

**2.4.2 视神经放射状切开术** 视神经放射状切开术治疗 CRVO 的证据有限,现有研究尚不能证明这种方法能够带来明确获益。有了效果确切的玻璃体腔内药物注射后,视神经放射状切开术基本不再使用。

**2.4.3 经睫状体平坦部玻璃体切割术** 玻璃体腔内注药应用后,指南不再推荐对 BRVO 继发黄斑水肿进行经睫状体平坦部玻璃体切割术。

**2.4.4 血管鞘膜切开术** 血管鞘膜切开术用于治疗特定的 BRVO 患者。总体而言,血管鞘膜切开术的有效性证据不足,此外这类手术存在并发症。目前,玻璃体腔注药疗法创伤更小,因此血管鞘膜切开术不作为一线治疗。

目前尚缺乏上述手术方法与其他药物治疗疗效的对比研究,以及手术治疗联合药物治疗有效性的研究。OCTA、超广角 FFA 等新检查技术的开展将会在 RVO 的治疗指导和预后判断中发挥更加重要的作用。

## 3 RVO 危险因素和系统评估

指南指出,对于新诊断的 RVO 患者需详细询问病史,检测血压、血糖、血常规、红细胞沉降率和 C 反应蛋白,定期在全科医生处行 24 h 血压监测,这有利于及时对新发现的或未经控制的心血管危险因素进行处理,排除恶性血液系统疾病、骨髓瘤或者炎症性疾病。由全科医生根据患者病史及初诊的检查结果决定进一步的检查项目。双眼发病或者对侧眼血管异常对患者全身情况具有重要提示作用,没有常见危险因素的年轻 RVO 患者需进行更为全面的系统评估,应筛查易栓症,如抗磷脂抗体综合征等。已接受雌激素替代治疗的妇女在获得知情告知并作出决定后可以继续雌激素治疗,未接受过雌激素治疗的 RVO 女性患者不宜采用雌激素替代治疗。

## 4 小结

《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》对 RVO 的诊疗证据进行全面、细致的阐述,可信度高且实用,对临床实践有重要指导意义。建议以此版最新指南作为重要参考,结合中国国情和实际情况,促进中国

RVO 诊治的规范化。

利益冲突 本研究所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion—consensus document [J]. *Ophthalmologica*, 2011, 226(1) : 4-28. DOI: 10. 1159/000327391.
- [2] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2019, 242(3) : 123-162. DOI: 10. 1159/000502041.
- [3] The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion [J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115(4) : 486-491. DOI: 10. 1001/archoph. 1997. 01100150488006.
- [4] The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 1984, 98(3) : 271-282.
- [5] Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(2) : 256-261. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2005. 03. 003.
- [6] Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al; Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion; Six-month primary end point results of a phase iii study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 : 1102-1112e1101.
- [7] Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al; Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion; Six-month primary end point results of a phase iii study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 : 1124-1133e1121.
- [8] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions; long-term follow-up in the HORIZON trial [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4) : 802-809. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 12. 005.
- [9] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. ;RE-TAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab; the RETAIN study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1) : 209-219.
- [10] Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion; the relate trial [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7) : 1426-1437.
- [11] Narayanan R, Panchal B, Das T, et al. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion; MARVEL Report No. 1 [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(7) : 954-959. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-306543.
- [12] Narayanan R, Panchal B, Stewart MW, et al. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion; MARVEL report no 2 [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10 : 1023-1029. DOI: 10. 2147/OPHT. S104459.
- [13] Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion; the SHORE study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12) : 2432-2442. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 06. 011.
- [14] Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized Ranibizumab regimen driven by Stabilization Criteria for central retinal vein occlusion; Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5) : 1101-1111. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 01. 011.
- [15] Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained benefits of Ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion; 24-Month Results of the BRIGHTER Study [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(12) : 1778-1787. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 06. 027.
- [16] Pielen A, Clark WL, Boyer DS, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11 : 1533-1540. DOI: 10. 2147/OPHT. S140665.
- [17] Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion; The RELATE Trial [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7) : 1426-1437. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 04. 006.
- [18] Scott IU, vanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion; The SCORE2 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(20) : 2072-2087. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 4568.
- [19] Hahn P. Successful treatment of neovascular age-related macular degeneration following single bevacizumab failure using aflibercept in a vitrectomized eye [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8 : 2129-2131. DOI: 10. 2147/OPHT. S73265.

(收稿日期: 2019-12-04)

(本文编辑: 杜娟 尹卫靖)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊对基金项目的证明和著录要求

文稿所涉及的课题如为国家级、部级、省级等基金资助项目,请分别用中英文表述并分别列于文章中英文摘要关键词之下,“基金项目:”进行标识,并注明基金项目名称,并在圆括号内注明基金项目编号。基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多个基金资助的项目请全部列出,按资助机构的等级顺序排列,并以“;”隔开。如:基金项目:国家自然科学基金项目(30271269);国家重点基础研究发展规划(973计划)(2013CB532002);Fund program: National Natural Science Foundation of China(30271269);National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002)。获得基金项目资助的论文投稿时请提供基金项目资助证明的复印件或扫描后发至编辑部信箱。

## 本刊对论文题目的要求

论文题目力求简洁、特异、明确、能准确反映文章主题和特定内容,具有可检索性。中文文题一般以 20 个汉字以内为宜,一般不设副标题,尽量不用标点符号,文题中避免使用不为同行熟知的符号、简称、缩略语和商品名。论著文章和综述须有与中文文题含意一致的英文文题。

(本刊编辑部)